

2. Kulinkovich O. G., Epstein O. L., Isakov V. E., Khmel'nitskaya E. A. Regioselective carbon-carbon bond formation in titanium mediated reaction of ethylmagnesium bromide with allylic alcohols and allylic ethers // Synlett. 2001. № 1. P. 49–52.
3. Матюшенков Е. А. Реакции 2-винилтетрагидрофурана и его высших гомологов с диалкоксититанадициклопропановыми реагентами: Дис. к-та хим. наук. Мн., 2005.
4. Исаков В. Е. Регио- и стереоселективные реакции диалкоксититанадициклопропанов с аллиловыми спиртами и родственными им соединениями: Дис. к-та хим. наук. Мн., 2006.

АНИОНООБМЕННАЯ ЭКСТРАКЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

О. И. Кукса, Е. Г. Потапенко, Е. Е. Трофименко

Жидкостная экстракция является одним из наиболее эффективных методов извлечения веществ из водных растворов. Анионообменные экстракционные системы на основе моно- и бис-четвертичных аммониевых солей (ЧАС) в несмешивающихся с водой органических растворителях широко используются для извлечения анионов и проведения экстракционно-фотометрических и потенциометрических измерений [1].

Одним из путей повышения эффективности и селективности ионообменного экстракционного извлечения является введение в фазу экстрагента электрофильного компонента – сольватирующей добавки, в качестве которой эффективны трифторацетильные производные общей формулы $R-C_6H_5-CO-CF_3$ [2,3]. Эффективность добавки можно оценить по значению суммы констант Гаммета $\Sigma\sigma$ [4].

Данная работа посвящена исследованию влияния различных сольватирующих добавок на анионообменную экстракцию карбоксилатов – β -лактамных антибиотиков бензилпенициллина, ампициллина, оксациллина (ряд пенициллина) и цефазолина (ряд цефалоспоринов). Исследовалась система $TNODA^+Pic^-$ (толуол)/ антибиотик (вода), соотношение фаз 1:1. В этой системе устанавливалось следующее равновесие:



которое характеризуется константой обмена:

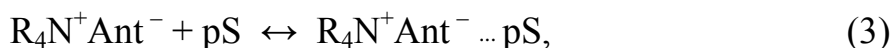
$$K_{Pic^-}^{Ant^-} = \frac{[Pic^-]^2}{(C_{0,R_4N^+Pic^-} - [Pic^-])(C_{0,Ant^-} - [Pic^-])}, \quad (2)$$

где $[Pic^-]$ – равновесная молярная концентрация красителя в водной фазе; $C_{0,R_4N^+Pic^-}$ и C_{0,Ant^-} – исходные молярные концентрации ЧАС и экстрагирующегося аниона антибиотика соответственно.

Как видно из табл.1, по величине константы экстракции анионы можно расположить в ряд $Oxa^- > BP^- > Amp^- > Cef^-$. Исходя из теории инкрементов можно сравнить только близкие по структуре ионы BP^- и Amp^- . Заме-

на водорода BP^- на аминогруппу Amp^- уменьшает $\lg K_{\text{Pic}^-}^{\text{Ant}^-}$ на 0,17 единиц, что несколько меньше ожидаемого эффекта и может быть связано с погрешностями определения констант, но на качественном уровне согласуется с теорией.

При введении сольватирующей добавки устанавливается равновесие:



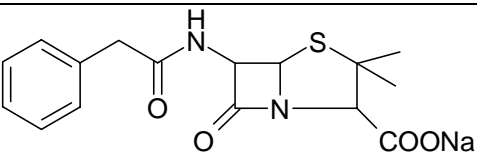
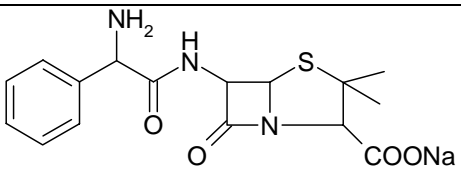
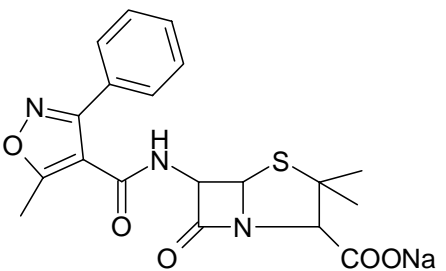
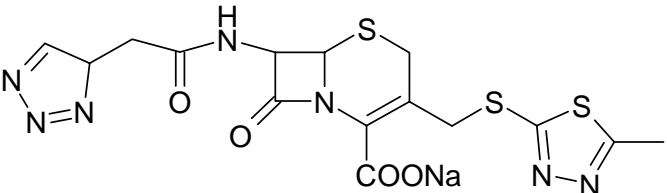
где S – молекула сольватирующей добавки, p – сольватное число, Ant- – анион антибиотика. В логарифмической форме это равновесие может быть описано формулой

$$\lg\left(\left(\tilde{K}_{\text{Pic}^-}^{\text{Ant}^-} / K_{\text{Pic}^-}^{\text{Ant}^-}\right) - 1\right) = \lg K_s + p \cdot \lg[S] \quad (4)$$

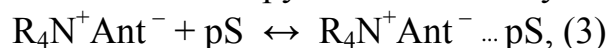
где $\tilde{K}_{\text{Pic}^-}^{\text{Ant}^-}$ – кажущаяся константа обмена, рассчитанная по уравнению (2) для системы с добавкой, K_s – константа сольватации, [S] – равновесная концентрация добавки.

Таблица 1

Структурные формулы исследуемых антибиотиков и найденные значения логарифмов констант обмена в системе TNODA+Pic-(толуол)/ антибиотик (вода)

Название антибиотика (сокращенное обозначение)	$\lg K_{\text{Pic}^-}^{\text{Ant}^-}$	Структурная формула
Бензилпенициллина натриевая соль (BP)	-5,27	
Ампициллина на- триевая соль (Amp)	-5,44	
Оксациллина натрие- вая соль (Оха)	-5,02	
Цефазолина натрие- вая соль (Cef)	-5,75	

При введении сольватирующей добавки устанавливается равновесие:



где S – молекула сольватирующей добавки, p – сольватное число, Ant⁻ – анион антибиотика. В логарифмической форме это равновесие может быть описано формулой

$$\lg((\tilde{K}_{Pic^-}^{Ant^-} / K_{Pic^-}^{Ant^-}) - 1) = \lg K_s + p \cdot \lg[S] \quad (4)$$

где $\tilde{K}_{Pic^-}^{Ant^-}$ – кажущаяся константа обмена, рассчитанная по уравнению (2) для системы с добавкой, K_s – константа сольватации, [S] – равновесная концентрация добавки.

Как видно из табл.2, при концентрации добавки в органической фазе на уровне 10-3М константа обмена в зависимости от антибиотика и добавки возрастает в 2–1600 раз.

Таблица 2

Структурные формулы сольватирующих добавок, изменение логарифмов констант обмена (система TNODA+Pic⁻+S(c=10-3M)(толуол)/ антибиотик (вода))

Обозначение добавки	Структурная формула добавки	Lg $\tilde{K}_{Pic^-}^{Ant^-}$ - lg $K_{Pic^-}^{Ant^-}$			
		BP ⁻	Amp ⁻	Oxa ⁻	Cef ⁻
S13		1,65	1,33	1,87	1,64
S14		2,52	2,14	3,06	2,86
S17		1,48	1,48	2,39	2,42
S18		2,88	2,92	3,19	2,89
S20		0,25	0,28	1,41	1,04

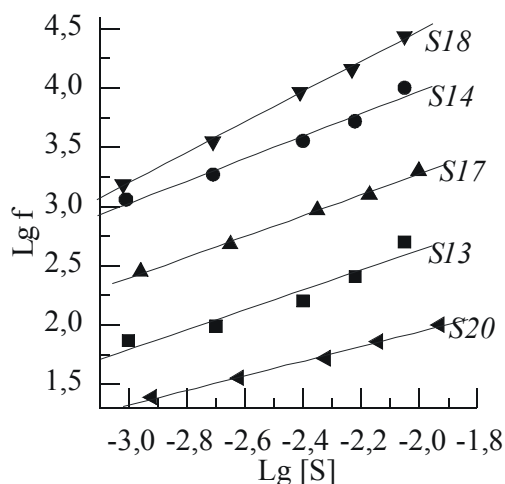


Рис. 1. Зависимость $\lg f$ от $\lg [S]$:

$$f = \left(\frac{\tilde{K}_{\text{Pic}^-}^{\text{Oxa}^-}}{K_{\text{Pic}^-}^{\text{Oxa}^-}} \right) - 1$$

Для всех антибиотиков наблюдались значимые прямолинейные зависимости $\lg \left(\frac{\tilde{K}_{\text{Pic}^-}^{\text{Ant}^-}}{K_{\text{Pic}^-}^{\text{Ant}^-}} \right) - 1$ от $\lg [S]$ ($R > 0,96$) (например, рис.1), что

позволило по тангенсу угла наклона графика оценить средние сольватные числа. Их значения в зависимости от типа антибиотика и добавки находились в пределах от 0,61 до 1,37, то есть достаточно близки к 1. Таким образом, в органической фазе преобладают сольваты, в которых на одну молекулу ассоциата $\text{TNODA}^+\text{Ant}^-$ приходится одна молекула добавки. Найденные по отсекаемому графиком отрезку $\lg K_s$ варьировались от 2,22 до 7,04.

По эффективности добавки можно расположить в ряд $S18 > S14 > S17 > S13 > S20$, что объясняется величиной отрицательного индукционного эффекта заместителя и, как следствие, увеличением эффективного положительного заряда на карбонильном атоме молекулы добавки.

Для ампициллина и оксациллина наблюдается значимая линейная корреляция ($R > 0,96$) при построении графика зависимости $\lg \tilde{K}_{\text{Pic}^-}^{\text{Ant}^-}$ от суммы констант Гаммета $\sum \sigma$ заместителей в молекулах добавок, что указывает на возможность предсказания количественного влияния добавки и косвенным образом подтверждает достоверность условных констант обмена.

Литература

1. Гулевич А.Л. Экстракция алкилсульфатов и высших карбоновых кислот четвертичными аммониевыми солями и ее аналитическое применение. – Дис. ... канд. Хим. наук: 02.00.02. Минск, 1982. – 205 с.

Как видно из рис.1, при увеличении концентрации добавки условная константа обмена $\tilde{K}_{\text{Pic}^-}^{\text{Oxa}^-}$ растет. При

$\lg [S18] = -2,05$ $\lg \tilde{K}_{\text{Pic}^-}^{\text{Oxa}^-} = -0,58$, то есть

константа обмена возрастает более чем в 27 тысяч раз. При введении максимально исследованных концентраций сольватирующей добавки (концентрации от $5 \cdot 10^{-3}$ до $1,62 \cdot 10^{-2} \text{M}$) в зависимости от вида добавки и антибиотика логарифмы констант обмена увеличивались на 0,81-4,44 единицы.

2. Гулевич А.Л. Анионообменная экстракция органических анионов: – Монография. Мн., Изд. ООО “Красико-принт”, 2002. – 118 с.
3. Ампилогова Н.А., Караван В.С., Белошанко М.И. Влияние эфиров п-трифторацетилбензойной кислоты на селективность ионообменной экстракции анионов органических кислот // Журн. Аналит. Химии, 1985. Т.40. №5. С.895-899.
4. Шмидт В.С. Линейные соотношения свободных энергий как средство обобщения и анализа данных по экстракции // Успехи химии. 1978. Т.47. №10. С.1730-1755.

ЦИКЛОПРОПАНОЛЬНЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ХИРАЛЬНЫХ СТРОИТЕЛЬНЫХ БЛОКОВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ГИДРОКСИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Д. Г. Шклярук, В. Н. Коваленко

Биологически активные соединения занимают важнейшее место в современном органическом синтезе. В последнее время особое внимание уделяется органическим веществам, обладающим полезными для человека биологическими свойствами, например, поликетидам с выраженной активностью по отношению к раковым клеткам и низкомолекулярным биорегуляторам поведения насекомых – феромонам. В настоящий момент финальные фазы биологических испытаний перед внедрением проходят эпотилоны [1], дискодермолид [2], диктиостатин [3] и другие потенциальные противораковые вещества, а феромон (+)-диспарлюр давно зарекомендовал себя в качестве безопасного для окружающей среды средства в борьбе с вредителями леса – бабочкой шелкопрядом-монашенкой и непарным шелкопрядом [4,5].

Оптически активные гидроксикарбоновые кислоты оказались удобными исходными соединениями для синтеза ключевых хиральных строительных блоков выше указанных соединений. В настоящей работе нами разработана эффективная схема получения *син,анти*-стереотриадного строительного блока 12 поликетидов исходя из производного природной (*S*)-яблочной кислоты 1 (схема 1) и осуществлен синтез оптически активного диспарлюра 18 из этилового эфира (*R*)-2,3-циклогексиденглицериновой кислоты 13 (схема 2) с использованием на ключевых стадиях современной химии малых циклов и катализируемого соединениями титана циклопропанирования производных карбоновых кислот реагентами Гриньяра [6].

Диэтиловый эфир (*S*)-(-)-яблочной кислоты 1 гладко вводился в реакцию С-метилирования метилиодидом в присутствии LDA в качестве основания [7] (схема 1). При этом был получен ее диастереомерно обогащенный гомолог 2 с *de* = 78% (определен по отношению интегральных интенсивностей сигналов CHCH_3 обоих диастереомеров). Далее по раз-